

MOLDED ARTICLE AND ITS PRODUCTION

Publication number: JP61234864

Publication date: 1986-10-20

Inventor: TOMASU MOORUSUN; REIFU AFURUGUREN;
ANTONII NORUMAN DE BERUDERU

Applicant: PHARMACIA AB

Classification:






- international: **A61L15/00; A61L27/20; A61L27/58; C08B37/08;
C08L5/08; A61L15/00; A61L27/00; C08B37/00;
C08L5/00; (IPC1-7): A61L15/00**

- European: A61L27/20; A61L27/58; C08B37/00P2F; C08L5/08

Application number: JP19860042759 19860227

Priority number(s): SE19850001022 19850301

Also published as:

→  EP0193510 (A1)
 US4772419 (A1)
 EP0193510 (B1)
 SE8501022L (L)
 SE8501022 (L)

Report a data error here

Abstract not available for JP61234864

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-234864

⑮ Int.Cl.⁴
A 61 L 15/00識別記号 庁内整理番号
Z-6779-4C

⑯ 公開 昭和61年(1986)10月20日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全8頁)

⑰ 発明の名称 成形物及びその製造方法

⑱ 特 願 昭61-42759

⑲ 出 願 昭61(1986)2月27日

優先権主張 ⑳ 1985年3月1日㉑ スウェーデン(SE)㉒ 8501022-1

⑳ 発 明 者 トマス・モールスン スウェーデン国、エス-754 40・ウプサラ、フレイス・
ヴェーグ・16

㉑ 発 明 者 レイフ・アフルグレン スウェーデン国、エス-740 60・オルビイフス、ヴィン
ケルヴェーゲン・6

㉒ 発 明 者 アントニー・ノルマ スウェーデン国、エス-752 57・ウプサラ、ノントウナ
ン・デ・ベルデル ヴェーゲン・36・エフ

㉓ 出 願 人 ファーマシア・アー・ スウェーデン国、エス-751 82・ウプサラ、ラプスガー
バー タン・7

㉔ 代 理 人 弁理士 川口 義雄

明 細 書

1. 発明の名称

成形物及びその製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 誘導化されていてもよい架橋ヒアルロン酸またはその塩に基づく成形物であって、実質的に非膨潤の状態において少なくとも65重量%の乾燥物含有量を有し、少なくとも2 N/cm²の引張強さを有することを特徴とする成形物。

(2) 乾燥物含有量が85-98重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の成形物。

(3) 引張強さが50N/cm²以上、好ましくは100N/cm²以上であることを特徴とする特許請求の範囲第1項または第2項に記載の成形物。

(4) 板状またはシート状であることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の成形物。

(5) 誘導化されていてもよい架橋ヒアルロン酸またはその塩のゲルを2個の圧力表面間で圧縮することを特徴とする特許請求の範囲第1項乃至第4項のいずれかに記載の成形物の製造方法。

(6) 少なくとも1つの圧力表面が、この圧力表面中にゲルから絞り出された流体を通過させるのに充分な多孔度を有することを特徴とする特許請求の範囲第5項に記載の方法。

(7) 圧縮を10~10⁵ kPa、好ましくは200~1000 kPaの圧力で行なうことを特徴とする特許請求の範囲第5項または第6項に記載方法。

(8) 誘導化されていてもよい架橋ヒアルロン酸またはその塩のゲルを凍結乾燥を可能にする減圧にかけることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃至第4項のいずれかに記載の成形物の製造方法。

(9) ゲル物質を多孔質支持体上に支持して、実質的にゲルの全表面を減圧にかけることを特徴とす

る特許請求の範囲第8項に記載の方法。

00 得られた乾燥生成物を好ましくは $10 \sim 10^5$ kPaの圧力にて圧縮することを特徴とする特許請求の範囲第8項または第9項に記載の方法。

01 得られた乾燥生成物を約50～約150℃の温度にて熱処理することを特徴とする特許請求の範囲第5項乃至第10項のいずれかに記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は改良された取扱特性を有する成形ヒアルロン酸物品に関する。さらに本発明はこの種の成形物品の製造方法にも関する。

ヒアルロン酸は、人間または動物の組織中に天然に存在する高粘度の多糖類であって、交互のグルクロン酸単位とD-アセチルグルコサミン単位とで構成され、原料および精製方法に応じて20,000～5,000,000の範囲の平均分子量(Mw)を有する。特に、これは関節滑液及び眼のガラス体の主成分

板体、棒体またはチューブとして製造することができ、殺菌処理及びオートクレーブ処理することもできる。これらは緩衝生理食塩水中で膨潤したゲルとして使用することを目的とし、0.1～50重量%の範囲の乾燥物含有量に相当するヒアルロン酸濃度を有する。このようなゲル移植物を使用し得る例は、腹部手術、泌尿生殖管の手術、神経手術、関節手術及び眼科手術等である。

しかしながら、これらのゲル生成物も幾つかの欠点を有する。例えば、これらは生理食塩中に膨潤状態で貯蔵しなければならず、その強度は極めて低い。従ってこれらは、特にピンセットで処理したり或いは縫合する際に容易に破壊されてしまう。

今回本発明により、架橋ヒアルロン酸のゲルの水分含有量を少なくとも実質的に低下させることにより、著しく改善された取扱特性を有し、例

である。これは天然の生物再吸収性を有すると共に、毒物学的及び免疫学的作用が存在しないため医療用途に使用され、即ち眼下手術の助剤として或いは外科手術後の組織の癒着を防止するのに使用される。これ等の場合、ヒアルロン酸は粘性の水溶液として使用されている。このためその使用は機械的安定性に関する要求が低い場合のみに制約され、その保護作用の持続時間は所望されるものよりも短い。

これらの点に関する改善は、架橋ヒアルロン酸のゲル生成物により達成されている。この種のゲルの製造及び再吸収性移植物としてのその使用は、本出願人による国際特許出願第W0 86/00079号及びPCT出願/SE85/00282号明細書にそれぞれ記載されている(これらの開示は全て本明細書のリファランスとする)。これらのゲル生成物は使用分野に応じて多数の種々異なる形状、例えば薄層、

例えば組織の癒着を防止するための再吸収性移植物として使用するのに極めて適した物品が得られることが判明した。ゲル生成物と比較して新規な乾燥形状物は、著しく大きい引張強さと引裂耐性を有し、極めて薄くかつ可撓性に成形することができる。これらは生理食塩水中に貯蔵する必要もない。さらに再膨潤させた後にも、本発明による物品は、本発明のように乾燥又は脱水されていないゲル物品と比較して改善された強度を有する。

従って本発明によれば、実質的な非膨潤状態に少なくとも65重量%の乾燥物含有量を有しかつ少なくとも2 N/cm²の引張強さを有することを特徴とする、誘導化されていてもよい架橋ヒアルロン酸又は例えばナトリウム塩のようなその塩に基づく成形物品が提供される。

「誘導化されたヒアルロン酸」という用語は、ヒアルロン酸のヒドロキシ、カルボキシ及び/又

はアミノ基がエーテル化、エステル化、アミド化、アセタール化、ケタール化されていてもよいことを意味する。

架橋度は、人体または動物体における所望の分解度に応じて変化させることができる。架橋剤の含有量は、一般にヒアルロン酸の反復単位 1モル当り 0.002~4 モルの範囲である。架橋基自体は本発明において臨界的なものでなく、適当な架橋剤の例については下記に示す。

本発明によるヒアルロン酸生成物の乾燥物含有量は、好ましくは65~99重量%、特に85~98重量%の範囲である。

本発明によるヒアルロン酸生成物の引張強さは好ましくは50 N/cm以上、特に100N/cm以上、殊に1000N/cm以上である。

ヒアルロン酸生成物の再膨潤度は特に製造方法及び架橋度に依存するが、好ましくは初期「乾燥」

体で実質的に均一に生ずるように制御して行なわれなければならない。

脱水又は乾燥されたゲルはさらに熱処理にかけて、材料の湿潤強度（すなわち膨潤後の強度）を増大させることが好ましく、これについては下記に説明する。

出発物質として使用する架橋したヒアルロン酸のゲル自体は、例えば前記国際特許出願第W0 86/00079号及びPCT出願/SE 85/00282号に記載されたような公知方法で製造することができる。この場合、例えば500,000~3,000,000の範囲の平均分子量(MW)を有するヒアルロン酸またはその塩（例えばナトリウム塩）、例えば米国特許第4,141,973号公報に記載されたような高度に精製されたこの種の生成物から出発することができる。適する架橋剤は当業者により容易に選択することができるが、例えばエーテル、エステルもしくはア

容積の約10倍以下、特に約5倍以下、殊に2倍以下である。

新規なヒアルロン酸生成物は例えば板、シート、チューブ、棒、球等或いは特定用途に適したその他任意の形状のような多数の形状で製造することができる。勿論、本発明によるヒアルロン酸生成物の用途は手術後の組織の癒着を防止することだけに限定されず、動物または人体に再吸収性物品を使用することが望ましい他の多くの場合にも適用できる。これらは乾燥状態或いは所望に応じ完全に又は部分的に生理食塩水中で膨潤した状態で使用することができる。

本発明によれば、上記のヒアルロン酸生成物は誘導化されていてもよい架橋ヒアルロン酸またはその塩のゲルから、このゲルを一定の条件下で乾燥工程または脱水工程にかけて製造することができる。脱水または乾燥は、水の除去がゲル表面全

ミド結合を生ずる二官能性または多官能性架橋剤とすることができる。この種の架橋剤の例は二官能性または多官能性エポキシド、例えば1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル(BDDE)、1,2-エタンジオールジグリシジルエーテル(EDDE)、1-(2,3-エポキシプロピル)-2,3-エポキシシクロヘキサン、N,N-ジグリシジルアニリン及びエポキシ置換のペンタエリスリトール等である。

架橋反応は、例えば前記国際特許出願第W0 86/00079号に記載されたように酸性触媒の存在下の酸性媒体中で行なうことができ、或いは前記国際特許出願PCT/SE85/00282号に記載されたようにアルカリ媒体中で行なうこともできる。この反応は、好ましくは最終生成物の架橋剤含有量がヒアルロン酸の反復単位 1モル当り0.02~0.6 モル、特に1モル当り 0.1~0.5 モルとなるように行なう。

しかしながら、上記の架橋ヒアルロン酸のゲル

は一つの例に過ぎず、本発明の目的には他の方法で作成した架橋ヒアルロン酸ゲルも同様に使用することができる。

本方法の第1の具体例によれば、架橋ヒアルロン酸ゲルの乾燥は、これを約 5mm Hg未満の減圧にかけて行なう。例えば生理食塩水中に保存することによりヒアルロン酸ゲルが塩を含有する場合においては、最初に脱塩しなければならない。このような脱塩工程は亀裂形成を減少させ、最終生成物の可撓性をより大きくする。この減圧乾燥は実際には凍結乾燥の一種であり、ゲル材料の表面からの水の蒸発が必要な冷却を与える。従って、乾燥工程は慣用の凍結乾燥装置により有利に行なうことができる。この場合例えばゲルプレートの形態のゲル物質は、慣用の凍結乾燥と比較して何ら予備凍結する必要なしに適当には室温で凍結乾燥装置内へ導入することができ、その後空気を排気

しながら乾燥生成物を圧縮する圧力表面は、ヒアルロン酸の分解を触媒することが判明している鉄を含有してはならない。このような生成物のロールがけは簡単な手順でガラス、チタン、テフロン（登録商標）またはその他の適当な材料の丸棒により、ガラス板のような支持体を使用して行うことができるが、適当な素材のロールを備えたカレンダー型またはマングル型等の装置を使用するのが好適である。

本方法の第2の具体例によれば、乾燥または脱水はゲル物質を圧縮して行ない、例えば板状のゲル物質の場合 2つの圧力表面間で一方または両方の表面に圧縮力をかけて行なわれる。好ましくは、少なくとも一方の圧力表面が多孔性であって、表面にゲルから絞り出された流体を通過させるのに充分な開孔度を有するものである。他方、孔径はヒアルロン酸ゲル物質が圧縮の際に開口部中へ相

する。ゲル物質を例えばネット等の多孔質支持体上に適当に支持して、凍結乾燥が実質的にゲル表面の全体に生起するようにする。空気が排気される前に物質が凍結されていないという事実により、冷却の際にゲルの凍結破壊をもたらす冷却表面からの大きい氷の結晶の生長が防止される。その代りに極めて小さい氷結晶がゲル内に得られ、これは均一で可撓性を有する亀裂のない生成物を与える。この改変した凍結乾燥法においても、例えばチューブ状、棒状、球状等のヒアルロン酸ゲルの初期形状が維持される。

ヒアルロン酸ゲルの上記凍結乾燥により得られる生成物は、一般にスポンジ構造を有する。この物品の機械特性、例えば曲げ強さは、乾燥生成物を例えばロールにより圧縮してスポンジ構造を破壊すれば改善され得ることが判明した。圧縮圧力、即ちロール圧力は適切には $10 \sim 10^5$ kPa である。

当程度に侵入するような大きさであってはならない。この意味において、「多孔性」という用語は広義で理解され、例えば網状構造の物質、透析チューブ型の素材、近接離間した開口部を有する部材等が含まれる。簡単な具体例においては、圧力表面は 2つのネット部材、例えばナイロンネットで構成することができる。ヒアルロン酸ゲルから絞り出された流体は、圧力表面の設計に応じて蒸発及び／又は吸引により、例えば圧力表面部材の裏面に付けたフリットガラスのような他の多孔質材料の層によって除去することができる。圧縮圧力は一般に $10 \sim 10^5$ kPa の範囲であるが、好ましくは $100 \sim 5000$ kPa、特に $200 \sim 1,000$ kPa の範囲である。所望に応じ、圧縮工程は低圧力から出発して順次にこれを増大させるものに行なうこともできる。この操作はほぼ室温で行なうのが適している。

最初に挙げた改変凍結乾燥法に比較して、この第2の方法の具体例(すなわち圧力乾燥)はゲル物質の予備脱塩を必要とせず、従って出発物質の密度の可変性が増大し、それにより生成物の性質を変化させることができる。

前記したように、得られる乾燥生成物の性質はその後の熱処理によって改善することができる。上記の圧縮工程と組み合わせた凍結乾燥法の場合、この種の熱処理は圧縮またはロールがけの後に行なうのが適している。熱処理は好適には50~120℃の温度にて1~24時間、好ましくは100~130℃にて5~15時間行なわれる。このような熱処理は物質の湿潤強度を増大させるだけではなく、生理食塩水におけるその膨潤も一般に減少させる。

以下、特異的、非限定的実施例により本発明をさらに説明する。

かける場合、できるだけ気泡を含まないような均質ケーキを得よう注意した。必要に応じ、ガラス板を下方から加熱してゲルの粘度を低下させた。ガラス板をゲルケーキ上に載置し、これを接着テープで密封した。その後頂部に重りを載置して加熱室内にて約50℃で1晩加熱した。

次いで上方のガラス板とプラスチックシートと枠とを外した。下方のプラスチックシートをゲルと共に洗浄用装置における水4ℓ中で上下させた。この洗浄用装置はナイロンネットで覆われた開孔底部を備えたプラスチック皿で構成され、磁器攪拌器を備えた第2のプラスチック皿に設置されている。ゲルをプラスチックシートから剥離した後、プラスチックシートを除去しかつゲルを水4ℓで4回洗浄した。次いでこのゲルをガラス板に移し、2.5×5 cmのゲル板をパンチングした。次いで、これらゲル板を広口ガラスフラスコに移し(それ

ヒアルロン酸ゲルの製造

I. A型のゲルプレート(酸性触媒)

A1. 20.0mlの水を、プラスチック試験管中の2.0gの塩を含有しない高分子量ヒアルロン酸ナトリウム(平均分子量(Hw)約 3×10^6)に加えた。次いで、このヒアルロン酸を数時間膨潤させ、その後この物質をガラス棒で慎重に処理して溶解させた。透明な均質溶液が得られた後、1.0mlの濃酢酸を加え、約10分間かけて均質にした。次いで2.0mlの1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル(BDDE)を加え十分に混合した。その後試験管を激しく遠心分離して気泡のない均質ゲルを得た。

次いで、このゲルを薄いプラスチックシートで被覆された厚いガラス板で押圧した。このガラス板の外端部には厚さ0.33mmのプラスチック枠を付けた。次いで、プラスチックシートをゲルの上に置いて、枠の厚さまでロールにかけた。ロールを

それ3個)、これに約25mlの0.9%滅菌生理食塩水を加えた。

A2. 架橋剤BDDEの添加量を1.0mlに変えた以外は上記と同様にして、第2群のゲル板を作成した。

II. B型のゲル板(塩基性触媒)

B1. 18.75 mlの0.5%NaOHを、プラスチック試験管中の2.5gの塩を含有しない高分子量ヒアルロン酸ナトリウム(平均分子量約 3×10^6)に添加し、この混合物をガラス棒で透明な均質溶液が得られるまで攪拌した。次いで、1874μlのBDDEを加え、十分に混合した。次いで、試験管を激しく遠心分離して気泡のない均質ゲルを得た。このゲルをガラス板上で押圧し、上記で説明したように熱処理したが、ただし熱処理は50℃にて4時間だけ加熱し、次いで室温にて1晩放置したものである。

次いでこのゲルを上記Iのように4ℓ×4の水で洗浄し、300μlの濃酢酸を最初の2回の洗浄水

に加えた。次いで 2.5×5 cm のプレートを上記 I と同様の方法で切り取った。これらプレートを広口ガラスフラスコに移し（それぞれ 3 個）、これに 25 ml の 0.9% 滅菌生理食塩水 (pH7.2 に緩衝) を加えた。

B2. 架橋剤 BDDE の添加量を $937 \mu\text{l}$ に変化させた以外は上記と同様にして第 2 群のゲルプレートを作成した。

上記で作成した A 型及び B 型のゲルプレートをそれぞれここで A1 及び A2 並びに B1 及び B2 と称し、これらを下記実施例 1~12 に記載する本発明の脱水ヒアルロン酸ゲル生成物を製造するための出発物質として使用した。

実施例 1

上記工程 I に従って作成した A1 型のゲルプレートを 200 ml の蒸溜水中で 2 時間脱塩した。大きく膨潤したプレートを、タンクに広げたナイロン布

μm のメッシュ巾を有する 2 枚のナイロンネットの間に挟んだ。約 20 層の戸紙をその各面に載置し、この集成体を 10 kg の分銅で圧縮した。20 時間後、分銅を除去し、乾燥プレートをナイロンネットから外した。部分的に透明なセロファン状構造のシートが得られた。

実施例 5

B1 型のゲルプレートを使用して実施例 1 の手順を反復した。出発物質とほぼ同じ厚さの乾燥した多孔質プレートが得られた。

実施例 6

実施例で得られた多孔質プレートを、ガラス板に対してガラス棒（直径 10 mm）で約 500 N の圧縮力を加えてロールがけした。紙状構造の薄いシートが得られた。

実施例 7

実施例 6 で得られたロール処理プレートを加熱

（メッシュ巾 $25 \mu\text{m}$ ）に移した。過剰の水を戸紙片で吸い取り、タンクを室温に維持された凍結乾燥装置内に入れた。次いで空気を排気し、ゲルの水を約 0.6 kPa で凍結させた。この凍結乾燥を 1 晩進行させた。出発物質とほぼ同じ厚さの乾燥した多孔質プレートが得られた。

実施例 2

実施例 1 で得られた多孔質プレートを、ガラス板に対してガラス棒（直径 10 mm）を使用して 500 N の圧縮力を加えてロールがけした。紙状構造の薄いシートが得られた。

実施例 3

実施例 2 で得られたロール処理プレートを加熱室内にて 110°C で 5 時間熱処理した。

実施例 4

上記工程 I で作成した A1 型のゲルプレートを 200 ml の水で 2 時間脱塩した。次いで、これを 25

室内にて 110°C で 5 時間熱処理した。

実施例 8

B1 型のゲルプレートを使用して実施例 4 の手順を反復した。但しゲルプレートの脱塩はしなかった。部分的に透明なセロファン状構造のシートが得られた。

実施例 9

A2 型のゲルプレートを使用して実施例 1 及び 2 の手順を反復した。紙状構造の薄いシートが得られた。

実施例 10

A2 型の逆のゲルプレートを使用して実施例 4 の手順を反復した。但しゲルプレートの脱塩はしなかった。部分的に透明なセロファン状構造のシートが得られた。

実施例 11

B2 型のゲルプレートを使用して実施例 1 及び 2

の手順を反復した。紙状構造の薄いシートが得られた。

実施例 12

B2型のゲルプレートを使用して実施例4の手順を反復した。但しゲルプレートの脱塩はしなかった。部分的に透明なセロファン状構造のシートが得られた。

水含有量、過強度及びヒアルロン酸ナトリウムの含有量を実施例1~12で得られた乾燥プレートにつき測定した。水含有量は、ジメチルスルホキシドでの抽出及び気液クロマトグラフィー(GLC)によって測定した。生成物における架橋剤、即ちBDDEの残留含有量は、NMR(^1H)によって測定した。プレート物質の残部は、ヒアルロン酸ナトリウムより成ると思われる。

さらに、引張強さと引裂耐性とを、ゲルプレート並びに乾燥プレートもしくはシートのそれぞれ

につき下記のように測定した。

引張強さは乾燥プレートもしくはシートの0.5~1cm巾のストリップにつき1cm/minの引張速度にて歪計を使用して測定した。

引裂耐性は紙の引裂耐性を測定するのに一般に使用されるのと同様な方法で測定した。15mm巾のプレートもしくはシートのストリップの端部を、端縁部が40°の角度を形成するように互いに斜めに固定した。これにより、ストリップの長手方向に引張力を加える際、一方の長手側部のみを延伸させた。小さいV字型の切込みをこのストリップの側縁部に剃刀の刃で作成し、その後この材料を切離すのに要する力を測定した。引張速度は1cm/minとした。結果は初期引裂耐性、即ち引裂工程を開始するのに要する力として示した。

生成物の膨潤特性も測定したが、その際乾燥プレートは0.9%生理食塩水中で20分間膨潤させた。

膨潤前後の厚さを測定し、かつ長さ及び巾における膨潤も測定した。さらに、膨潤前後のプレートもしくはシートを秤量して水吸収を測定した。

全試験結果を下表に要約する。

第 I 表

生成物	水含有量 (重量%)	残留BDE (重量%)	ヒアルロン酸 ナトリウム (重量%)	引張強さ		初期引裂耐性 (N)	膨潤前の厚さ (mm)	20分後の膨潤 (厚さ) (%)	20分後の膨潤 (長さ) (%)	20分後の水吸収 (ml/g)
				(N/cm)	(N/cm ²)					
A1 (出発物質)	98.4	0.3	1.3	0.8	0.90	0.08	—	—	—	—
Ex. 1	6.0	17.4	76.5	6.4	106	2.7	0.60	220	-4	17
Ex. 2	6.0	17.4	76.5	11.6	386	1.8	0.30	390	-3	20
Ex. 3	6.1	17.4	76.5	8.7	435	1.4	0.20	130	+7	11
Ex. 4	6.4	17.4	76.2	8.8	1470	1.0	0.06	200	-3	5
B1 (出発物質)	98.5	0.2	1.3	1.0	1.8	0.05	—	—	—	—
Ex. 5	6.3	13.4	80.3	9.0	69	1.4	1.3	140	-3	18
Ex. 6	6.3	13.4	80.3	6.4	188	1.0	0.34	520	-3	18
Ex. 7	6.5	13.4	80.1	14.1	881	1.3	0.16	360	+7	5
Ex. 8	7.1	13.2	79.6	19.5	3250	6.1	0.06	200	+2	3
A2 (出発物質)	98.5	0.3	1.3	0.4	0.56	0.04	—	—	—	—
Ex. 9	6.2	13.1	80.7	5.1	283	0.9	0.18	670	-3	12
Ex. 10	6.5	13.1	80.4	26.1	3260	0.8	0.08	350	+10	7
B2 (出発物質)	98.5	0.2	1.3	0.9	1.1	0.09	—	—	—	—
Ex. 11	6.0	10.5	83.5	8.5	708	1.6	0.12	500	+1	9
Ex. 12	6.3	10.5	83.2	9.3	930	1.9	0.10	100	±0	2

上記試験結果は、出発物質として使用したゲルプレートと比較して、乾燥ヒアルロン酸プレート及びシートのそれぞれの著しく向上した強度特性を明らかに示している。

以上、本発明を実施例につき説明したが、勿論本発明はこれらだけに限定されず、本発明の範囲内において多くの変更が可能である。

出願人 ファーマシア・アー・ベー
代理人 弁護士 川 口 義 雄